

minder bedeelde landgenoten. De luxueuze studentenverblijven in universiteit en ziekenhuis vormen een schril contrast met de armelijke manier waarop de gewone Nigeriaan in stad of dorp is gehuisvest. Terwijl talloze kinderen sterven ten gevolge van ondervoeding en er in de stad een onbeschrijflijke „overcrowding” bestaat, wonen de studenten in fraaie studentenhuizen, en krijgen zij hun voedsel door bedienden voorgezet.

In tegenstelling tot de Nederlandse student die temidden van de burgerij woont — een typisch kenmerk van het Nederlandse studentenleven — lijkt de Nigeriaanse student vaak bevreesd, (weer) op de manier van zijn dorpsgenoten of familie te gaan leven. Dit geldt evenzeer de studenten van andere studierichtingen. In verband hiermee is de nadruk die op de sociaal-geneeskundige en sociaal-pediatische aspecten van de medische opleiding wordt gelegd, uitermate belangrijk, evenals het bovengenoemde praktische dorpswerk in Ibarapa.

Alphen aan de Rijn } april 1966 H. W. A. VOORHOEVE  
Leiden } H. H. VAN GELDEREN

## MEDEDELINGEN EN BEKENDMAKINGEN

### FINANCIËLE STEUN AAN MEDISCH-WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK

De Stichting tot Bevordering van Medisch-Wetenschappelijk Onderzoek verzoekt degenen die in aanmerking wensen te komen voor een financiële bijdrage voor wetenschappelijk onderzoek, zich onder vermelding van het door hen te bewerken onderwerp voor 1 augustus a.s. te melden bij ondergetekende.

Arnhem, 22 juni 1966 Dr. G. SCHOUWINK,  
Sweerts de Landasstraat 91 *secretaris van de Stichting*

### AANMOEDIGINGSPRIJS AMSTERDAMSCHER NEUROLOGENVEREENIGING

In maart 1967 zal voor het eerst de Aanmoedigingsprijs der Amsterdamsche Neurologenvereniging uitgereikt worden. Deze prijs is bestemd voor een onderzoeker, die de leeftijd van 36 jaar nog niet heeft bereikt, voor een werkstuk op het gebied der neurologische wetenschappen in de ruimste zin. De prijs bestaat uit een zilveren penning en zal eenmaal per twee jaar ter beschikking worden gesteld.

Het Bestuur van de Amsterdamsche Neurologenvereniging nodigt hen, die aan de gestelde voorwaarden voldoen, uit, hun werk — mits dit voltooid is tussen 1 januari 1965 en 1 januari 1967 — in te zenden aan het secretariaat van de Vereniging vóór 1 januari 1967. Naast verschenen publicaties en dissertaties worden ook manuscripten geaccepteerd.

Amstelveen, juni 1966 Dr. G. K. VAN WIJNGAARDEN,  
De Savornin Lohmanlaan 43 *secretaris*

## INGEZONDEN

(Buiten verantwoordelijkheid van de Redactie; deze behoudt zich het recht voor, de stukken te bekorten)

### OESTROGENE STOFFEN EN KANKER

Het onderwerp „oestrogene stoffen en kanker” is van uiterst grote praktische betekenis. De heer F. DE WAARD (1966) heeft in zijn ingezonden stuk enkele opmerkingen geplaatst die origineel en belangrijk zijn. Ongelukkigerwijs is het belangrijke niet origineel, en het originele niet belangrijk. Wij zullen dit onder toelichten.

Voor de geneeskundige praktijk en dus voor miljoenen vrouwen is deze vraag belangrijk: „Veroorzaakt het jarenlang toedienen van oestrogene stoffen kanker bij de mens?”

De andere vraag die gesteld kan worden en die o.a. door Dr. WILSON gesteld is, luidt: „Oefenen oestrogenen bij de mens een beschermende werking uit tegen kanker?”. Ofschoon hoogst interessant, is deze vraag voor de medicus practicus slechts van indirecte betekenis, zolang de eerste vraag niet zinvol beantwoord is.

Ik wil hier slechts kort ingaan op het stuk van de heer DE WAARD, en aanhakend op de titel van zijn stuk ingaan op de vraag naar het causale verband tussen oestrogenen en kanker bij de mens. Een uitvoerige kritisch-analytische publicatie over deze vraag is, in samenwerking met de biometricus Dr. M. E. WISE, in voorbereiding.

Het kernpunt van het betoog van de heer DE WAARD is dat WILSONS schatting van 18 te verwachten kankers van borst en baarmoeder gebaseerd op de gegevens van MUSTACCHI en GORDAN (1958) onjuist is. Tot deze conclusie kwam in 1963 reeds de redactie van het *Yearbook of Cancer* (1963-1964) die bij de bespreking van het gewraakte artikel van WILSON vaststelt, dat de getallen van MUSTACCHI en GORDAN betrekking hebben op alle te verwachten kankers en dat correctie een schatting van 7-9 te verwachten gevallen van borst- en baarmoederkanker oplevert. De redactie komt na deze correctie tot de conclusie: „So the author's thesis (dat er geen evidentie is dat oestrogenen bij de mens kanker veroorzaken) is still valid”. De redactie van het *Yearbook of Cancer* stelt in 1963 naar aanleiding van de bespreking van een ander artikel van WILSON (1963): „We agree with the authors that there is not a single proved case in the literature of estrogen inducing cancer”.

Indien de redactie van het *Yearbook of Cancer* tot een dergelijke negatieve conclusie komt in een kwestie van zulk een uiterste importantie, mag men het debat over de oestrogene inductie van kanker bij de mens als gesloten beschouwen.

Met het oog op het hier te lande diep gewortelde geloof dat langdurig klinisch gebruik van oestrogenen kanker kan veroorzaken, lijkt het echter wenselijk, hier wat dieper op het beschikbare bewijsmateriaal in te gaan. Eerst echter twee opmerkingen naar (directe) aanleiding van het stuk van de heer DE WAARD.

1. In tegenstelling tot de ervaring van de heer DE WAARD ontvingen wij wél de volledige literatuurlijst van Dr. WILSON naar aanleiding van ons verzoek.

2. De heer DE WAARD zegt: „... mag men zich met MUSTACCHI en GORDAN afvragen of het toepassen van landelijke kankercijfers op selecte groepen, zoals bv. die van vrouwen met osteoporose wel juist is”. Hierbij wordt gesuggereerd dat vergelijking met normale vrouwen die met oestrogeen zijn behandeld nog niet verricht is. Het is voldoende, hier de met oestrogeen behandelde vrouwen van WILSON te noemen bij wie de indicatie voor toediening van oestrogeen de menopauze is, een „syndroom” dat ook in de

landelijke kankercijfers verdisconteerd is. De genoemde passage is dus irrelevant.

Laat ons thans het probleem „oestrogene stoffen en kanker” vanuit een praktisch standpunt nader beschouwen. Het meest brandende probleem voor de medische praktijk is de vraag of langdurige oestrogeen-therapie, op de „juiste wijze” toegediend, bij de mens kankerverwekkend kan zijn. Ik zal mij uitsluitend met deze vraag bezighouden. Onder de kwalificatie op de „juiste wijze” zal ik verstaan 1. „cyclisch”; 2. in periodieke combinatie met een progestatieve stof, of 3. in combinatie met een androgene stof (bv. testosteron).

Generaties medici (inclusief schrijver dezes) zijn in Nederland opgeleid met de duistere waarschuwing: „Wees voorzichtig met oestrogenen; geef ze niet langer dan een half jaar, ten hoogste één jaar, en in zo laag mogelijke dosis, want oestrogenen zijn kankerverwekkend”. De minder dogmatisch ingestelde leermeesters oreerden: . . . „want de mogelijkheid dat oestrogenen kankerverwekkend zijn, is nog steeds niet uitgesloten”.

Laat ons kort ingaan op de historische ontwikkeling. De dierexperimenten die tot dit geloof leidden, werden voornamelijk op muizen verricht. De gebruikte muizen behoorden tot stammen, gekenmerkt door een zeer hoge neiging om spontaan kanker te ontwikkelen (LATHROP en LOEB 1916). Dr. LEO LOEB (1935) schreef in zijn klassieke artikel: „In different strains and families of mice kept under the same environmental conditions, the cancer rate varies between almost 100 percent. on the one hand and zero on the other, and that in each strain or family this peculiar cancer rate remains approximately constant in successive generations and is a genetically determined condition. It has further been shown that not only the cancer incidence, but also the cancer age is genetically determined and characteristic of each strain. Only on the basis of these data was it possible to analyze the effect of ovarian hormones on the incidence of mammary cancer. If on mice belonging to the strains with a known high incidence of cancer the ovaries are extirpated at the age of three or four months the cancer incidence falls to zero in the majority of strains or families”.

LACASSANGE (1932, 1939, 1955) produceerde kanker bij wijfjesmuizen van een „hoge kanker soort”, die op jonge leeftijd gecastreerd waren, door injecties van zeer hoge doses oestrogenen. Ook kon hij op deze wijze tumoren induceren in mannetjesmuizen van een stam waarbij 72 pct van de wijfjes spontaan borstkanker krijgen.

BONSER (1936) produceerde kanker in genetisch gevoelige muizesoorten, doch slaagde, ondanks zeer hoge doses oestrogenen, er niet in, kanker te verwekken bij muizen met een genetisch bepaalde kanker-resistentie.

Een groot aantal verwante onderzoeken op muizen en ratten werden voor en na de tweede wereldoorlog verricht, o.a. door LOEB e.a. (1936), GARDNER e.a. (1938), GARDNER en ALLEN (1939), ALLEN en GARDNER (1941), PAN en GARDNER (1948), GARDNER en PAN (1949), GARDNER (1953, 1959), BERN (1960), TAKASUGI en BERN (1963), DUNN en GREEN (1963), en hier te lande door MÜHLBOCK e.a. (ik noem slechts MÜHLBOCK 1963 en MÜHLBOCK en BOOT 1965).

In het algemeen kon carcinoom slechts geïnduceerd worden door het toedienen van fantastisch hoge doses aan genetisch voor kanker hoogst susceptibele muizen. Zeer hoge doses, toegediend aan voor genetisch kanker ongevoelige muizen (d.w.z. „gewone” muizen), waren niet in staat kanker te verwekken (zie o.a. ZONDEK 1940), evenmin als fysiologische doses oestrogeen in kanker-gevoelige (en uiteraard kanker-ongevoelige) muizen. Voor de proeven op ratten zie o.a.

GESCHICKTER (1939), NOBLE e.a. (1940) en CHUMORRO (1943). In het algemeen was de toegediende dosis vele malen hoger dan het dier zelf tijdens zijn hele leven produceert. De hoeveelheden die de mens (op basis per kg) toegediend krijgt, vormt slechts een fractie van de hoeveelheden gebruikt in deze experimenten (o.a. MORTON 1958).

Bij hogere dieren verwekken oestrogenen zelfs in enorme doses toegediend geen „gynaecologisch” carcinoom (zie o.a. DODDS 1940; LACASSANGE 1955). In het bijzonder hebben alle pogingen om bij apen door middel van oestrogenen (in de meest duizelingwekkende doseringen) carcinoom te verwekken, negatieve resultaten opgeleverd (PFEIFFER en ALLEN 1945 en 1948; GESCHICKTER en HARTMAN 1959; ENGLE e.a. 1945). Bij de mens worden klinisch oestrogenen cyclisch, d.w.z. intermitterend toegediend (of samen met een progestatieve stof die intermitterend gegeven wordt).

MÜHLBOCK (1963) wijst erop dat zelfs bij genetisch voor kanker hoog gevoelige muizen het intermitterend toedienen van oestrogenen de kans op mammacarcinoom zeer sterk reduceert.

Samenvattend kan ik concluderen dat de experimenten op muizen, ofschoon biologisch hoogst interessant, irrelevant zijn ten aanzien van de vraag of oestrogenen bij de mens kanker verwekken (zie LACASSANGE 1955). Deze irrelevantie berust op ten minste drie factoren:

a. De enorme doses (soms een miljoen maal hoger dan de mens — per kg — ontvangt), die vereist zijn om bij muizen carcinoom te verwekken.

b. De inductie van carcinoom door oestrogeen is alleen gevonden bij genetisch voor kanker gevoelige muizen, niet bij „gewone”, d.w.z. genetisch tegen kanker resistente muizen.

c. Het falen van de inductie van „gynaecologische” kankers door middel van oestrogenen bij de aap, het dier dat het dichtst bij de mens staat.

Ik zal thans de aandacht op de mens moeten richten.

SHORR (1940) behandelde 452 vrouwen gedurende lange perioden met oestrogeen, en vond geen gevallen van carcinoom, in strijd met de statistische verwachting. Interessant is dat de groep van SHORR (evenals bij genoemde muizen) gekenmerkt was door een hoge tumor-populatie. (De tumoren waren vóór de oestrogeen-therapie verwijderd).

MUSTACCHI en GORDAN (1958) behandelden een groep van 120 vrouwen na de menopauze gedurende vele jaren met oestrogenen (601 patiënt-jaren) en vonden, in tegenstelling tot de verwachting van 5 à 6 kankers geen carcinoom in deze groep.

HENNEMAN en WALLACH (1957) vonden in een groep vrouwen die gedurende jaren (1100 patiënt-jaren) met oestrogeen behandeld waren, slechts vier gevallen van „gynaecologische” kankers, in plaats van het verwachte dubbele aantal.

DUNN (1953) behandelde een grote groep vrouwen (sommigen gedurende 20 jaar) met hoge doses oestrogenen, en vond geen enkel geval van carcinoom.

HERTZ (1957) constateert in een overzichtsartikel in *Cancer Research*, dat bij vrouwen met ovariële hypoplasie en onderontwikkelde mammae, zelfs na langdurige vervangingstherapie met oestrogeen geen benigne of maligne tumoren werden gevonden, en dat ook na intensieve behandeling met oestrogeen bij oudere vrouwen geen endometrium-carcinoom werd geïnduceerd.

De statistische gegevens over „gynaecologische” kankers, verzameld door de United States Public Health Service in de „pre-oestrogeenperiode” (vóór 1930) en sedert de introductie van oestrogenen (deze periode loopt hier tot 1958)

tonen aan, dat er na 1930 geen toeneming van de frequentie van deze kankers geconstateerd kon worden. Deze conclusie\* wordt vermeld door DANOWSKI (1962) en HAMBLER (1959). Deze conclusie wordt niet slechts bevestigd door de statistische analyse van HAMMOND (1959), doch sterker nog, komt HAMMOND tot de conclusie dat in vergelijking met de periode vóór 1930, in de periode 1930-1956 (waarin grote hoeveelheden oestrogenen aan miljoenen vrouwen werden toegediend) het sterftecijfer ten gevolge van mamma-carcinoom niet was toegenomen, terwijl het sterftecijfer van baarmoederkanker was afgenomen (sic!).

In een recent artikel komt SHIMKIN (1963) tot de conclusie dat de mortaliteit van borstkanker thans gelijk is aan die in 1930, d.w.z. vóór de massale introductie van oestrogenen, ondanks de omstandigheid dat in 1963 naar schatting 7 miljoen vrouwen in de Verenigde Staten regelmatig oestrogenen gebruikten.

Tenslotte noem ik nog de resultaten van WILSON (1962) die bij 300 vrouwen die gemiddeld over een periode van 8 jaar (langste duur 27 jaar) met oestrogenen behandeld werden, geen enkel geval van carcinoom aan mammae of genitalia aantrof. De statistische verwachting bedroeg (volgens schatting van de redactie van het *Yearbook of Cancer*) 7 à 9 gevallen.

De voorstanders van de kankertheorie zijn er nimmer in geslaagd, statistische gegevens te produceren ter ondersteuning van hun beweringen, iets wat overigens, gezien de wél gepubliceerde statistieken (zie boven) geen verbazing zal wekken. De vage, vaak absurde uitspraken van deze voorstanders mogen aan de hand van de volgende uitspraak van NOVAK (1954) geïllustreerd worden: „More and more cases are being reported in which there is a prolonged history of estrogen therapy and later development of endometrial cancer. About a year ago I reported such a case, at which time a review of the literature revealed 15 well-authenticated cases and other questionable ones. In view, however, of the widespread abuse of estrogens and the frequency of endometrial cancer, it would be unusual if the two did not, on occasion, coexist”. De laatste zin, waarin NOVAK getuigt van een vaag besef van elementaire statistische voorwaarden, maakt de reeds absurde uitspraak tot (hier is slechts een Amsterdams volksterm adequaat) een „giller”. Het is evenmin moeilijk, „well-authenticated cases” te verzamelen waarbij na het langdurig gebruik van acetosal, lipstick, bustehouders en zelfs nylonkousen „gynaecologische” kankers optraden.

CORSCADEN (1956), een gelovig aanhanger van de kankertheorie schrijft in zijn boek *Gynecologic Cancer*: „In human beings there is suggestive but not positive evidence that estrogens have caused cancer in the female breast”. Verder schrijft hij: „The history of prolonged unopposed estrogen therapy may be a significant factor in the etiology of cancer of the uterus body, although a direct relation between cause and effect has not been established. Estrogen producing tumors (i.e. granulosa cell tumors) of the ovary in women past the menopause have been accompanied by cancer of the endometrium in an excessive proportion of cases according to most reports, but this has been contradicted by an extensive study by EMGE”.

Het kankerargument, gebaseerd op gepubliceerde statistieken die suggereren dat ongeveer 15 pct van de feminiserende gezwellen geassocieerd zijn met carcinoom van het endometrium is door EMGE (1953) volkomen weerlegd.

\*Zie ook: *Vital statistics. Special reports* (1950) 32, No. 3; (1952) 36, No. 14; (1953) 37, No. 11. U.S. Dep. Health, Educ. and Welfare, U.S. PHS, Nat. Office of Vital Statistics.

EMGE toonde op basis van een uitvoerige en grondige statistische analyse van gegevens uit verschillende instellingen (753 feminiserende mesenchymoma's uit 30 klinieken) aan, dat de frequentie van associatie 3,3 pct bedraagt, een percentage dat volledig verklaard wordt door het simultaan samengaan op basis van toeval. De hoge percentages die in sommige series gevonden werden, konden volgens EMGE worden toegeschreven aan het „Berkson-effect”, een statistisch effect dat berust op selectieve concentratie van patiëntenmateriaal. (Het Berkson-effect wordt in het leerboek van DE JONGE\* (1963) aan de hand van een voorbeeld uitvoerig toegelicht).

De evidentie dat ovariële stroma-hyperplasie in een hoog percentage geassocieerd is met fundus- en mammacarcinoom (zie o.a. WILL e.a. 1948; NOVAK en MOHLER 1953; SOMMER en TELOK 1952) mist iedere bewijskracht, a. wegens het Berkson-effect, en b. aangezien de conclusie dat stromale hyperplasie hypersecretie van oestrogenen impliceert, volkomen onbewezen is; zoals ook door CHUN wordt gesteld: „In none of these reports was it demonstrated that ovarian hyperplasia actually did produce estrogen”.

CORSCADEN (1956) zegt voorts in zijn boek: „No one has presented evidence (sic!) that the estrogens have directly caused cancer, but many have presented evidence that estrogens have caused changes in the endometrium which lead up to the cancer threshold if they do not cross it.” CORSCADEN doelt hier op de hyperplasie van het endometrium die na langdurige en ononderbroken oestrogeen-toediening kan plaatsvinden. WILSON (1964) schrijft hierover in *Clinical Medicine*: „The attempt to indict estrogen in this instance is indirect. Endometrial cancers are sometimes encountered simultaneously with endometrial hyperplasia. As hyperplasia is estrogen induced, therefore estrogen is the „cancer-culprit”-guilt by association. A complicating factor is the extremely close microscopical similarity of endometrial adenocarcinoma and some forms of hyperplasia. It has been pointed out that there is no sharp line of demarcation between proliferative forms of hyperplasia and early adenocarcinoma (zie NOVAK en VILLA SANTA 1960). The growing use of progestogens and other steroids has further increased the risk of mistake in diagnosis. One can only speculate upon the number of patients erroneously treated by irradiation, or hysterectomy, or both, and indexed in the hospital as endometrial carcinoma. The late EMIL NOVAK, who was intensely interested in this problem, concluded that the occurrence of the two entities is coincidental”.

Inderdaad zegt NOVAK (1954), zoals wij zagen een gematigd aanhanger van de kankertheorie: „Yet even if we should accept as fact 1) that postmenopausal hyperplasia is related to the development of fundal Ca and that 2) estrogens can produce this hyperplasia it would still be an unjustifiable syllogism to conclude that estrogens definitely cause adenocarcinoma”. Voor de klinische praktijk is dit punt overigens academisch, aangezien bij een juiste therapie — cyclisch of met progesteron gecombineerd — hyperplasie ten gevolge van oestrogeenwerking uitgesloten is. Overigens is het waarschijnlijk dat ook de associatie van hyperplasie en carcinoom van het endometrium niet groter is dan men op basis van onafhankelijkheid mag verwachten. Zo constateert LARSON (1954) dat in geen enkele gepubliceerde grote serie de coëxistentie van deze twee grootheden veelvuldiger was dan men op toevalsgronden mag verwachten.

Beweringen dat late menopauze geassocieerd is met een hogere frequentie van „gynaecologisch” carcinoom zijn niet

\*En ook in dit *Tijdschrift* door W. VAN DER LINDEN (1960 bl. 1108) en door V. M. OPPERS (1914 bl. 1574); REDACTIE.

op feitelijke gegevens gebaseerd zoals o.a. door BACKMAN (1948) en LARSON (l.c.) werd aangetoond. Men heeft als carcinoompreventie zelfs voorgesteld, de vrouw vroegtijdig te castreren!

Laat mij het hierbij laten. Discussie van de therapeutische beïnvloeding van „gynaecologisch” carcinoom door middel van endocriene ingrepen laat ik hier achterwege, aangezien dit onderwerp volkomen irrelevant is.

De genoemde muizenexpert LACASSANGE erkent in 1955: „... there is no direct evidence that estrogens are carcinogenic in man and they have not been shown to be carcinogenic in the monkey”.

ROGERS (1963) concludeert: „Concern then over the possible carcinogenicity of estrogens does not seem justified on the basis of available evidence. There is no direct proof that estrogens used therapeutically in human females are carcinogens and the circumstantial evidence has been seriously challenged”. Dit is een zeer zwakke formulering van een dwingende conclusie. In *Het Hormoon* komt de redactie (1963) op grond van een literatuuranalyse tot de conclusie dat langdurige oestrogeen-therapie het risico van carcinoom aan mammae en genitalia niet verhoogt, doch integendeel dit risico lijkt te verlagen.

Reeds in 1959 gaf Prof. M. GOLDBERG (1959) van de University of California (San Francisco) in een hoofdstuk, getiteld „The old bugaboo: estrogen and cancer”, een vernietigende analyse van de kanker-mythe. Het komt mij voor, dat na een bijna 40-jarige periode waarin geen enkel steekhoudend bewijs is geleverd vóór de kankerypohese, duistere uitlatingen die tien jaar geleden nog als „praatjes” konden worden gekwalificeerd, zo langzamerhand als medische bakpraatjes dienen te worden beschouwd.

Het is te hopen dat in de toekomst op niets gebaseerde uitlatingen zoals die van SCHMIDT (1962) in een klinische les: „deze experimenten (op muizen; D.) geven ons nog niet het recht te beweren, dat oestrogenen ongetwijfeld een carcinogene werking op het epitheel van de portio hebben; toch ben ik geneigd\* een invloed aan te nemen, eventueel een verhoging van de predispositie voor carcinoom”, in het belang van de behandeling van de patiënt achterwege zullen blijven.

*In het belang van de patiënt:* Indien men bedenkt dat aderverkalking voor meer dan 50 pct de doodsoorzaak vormt, en dat vóór de menopauze, wegens de beschermende werking van oestrogenen aderverkalking en haar gevolgen bij de vrouw 10 tot 25 maal (afhankelijk van land, enz.) minder voorkomt dan bij de man (zie bv. STAMLER 1963) (bij het 60e jaar is de frequentie gelijk), dan is het duidelijk dat het *onthouden* van oestrogenen aan de oudere vrouw, uit vrees voor een mythologisch kankergevaar medisch volstrekt ontoelaatbaar is.

Ik zou dit relaas willen eindigen met een oud Babylonisch verhaal. (Elke gelijkenis met personen, levend of dood, berust op zuiver toeval).

Tijdens de regering van koning Mobamar leefde in Babylon een jonge vrouw Estrine genaamd, liefvallig als de lentebloesem, schoon als de hemel der sextijnse kapel. Alom werd zij bewonderd en bemind wegens haar diepe oprechtheid (rondborstigheid) en haar goddelijke gaven. Zij bracht, zo

vertelde men, geluk, schoonheid en leven aan de vrouw die zij met haar toverstaf beroerde. Van Memphis tot Babylon bezocht Estrine onvermoeid de zieke en verlepte vrouwen wegterend in hun bedsteden en, O, heerlijk wonder, de zachtste streling der toverstaf veranderde het kwijnend schepsel in een stralende levensgezonde prinses.

Tegenover Estrine woonde Arimari, een persoon wiens ziel was afgeschilderd op zijn grove gelaat. Hij was doerwoekerd met gal, afgunst en duister fanatisme en zijn reputatie als heksenjager bracht angst en beven in de harten der sterken. Op een boze dag stal Arimari de toverstaf van Estrine en zich opsluitend in de kelder onder zijn woning sloeg hij met de kracht der waanzin op de ratten in. Zo teer en luchtig was de toverstaf dat hij ondanks de kracht der waanzin er niet in slaagde zelfs één rat het leven te ontnemen. Uitgeput stond hij daar, doch listig glinsterden zijn ratte-oogjes. Met de toverstaf in de hand dwaalde hij door de bossen van Hyrcania en hier vond hij de muis van Krebos, schepsel zonder geraamte en met zwakke levensvonk.

Verwensingen bulderend, slaagde hij er tenslotte in, door de toverstaf op listige wijze te verbinden aan een duivels mechanisme dat zijn spierkracht duizendvoudig versterkte, aan de muis van Krebos de levensvonk te ontnemen. Giechelend met de vreugde der zotheid toog hij, zijn zakken gevuld met muizen van Krebos, naar Babylon, waar hij het volk op het marktplein om zich heen verzamelde. Uit zijn linkerzak haalde hij de toverstaf van Estrine, uit zijn rechter een muis van Krebos. „Estrine” zo raasde hij, „is niet zoals gij denkt, O simplen, de Engel des Levens, zij is de Heks des Doods. Door de streling dezer staf brengt zij — Allah zij geprezen — dood en verderf aan hen die zij beroert”. Het volk joelde: „De brandstapel voor de Heks van Krebos”, de vrouwen weenden en vielen in katwijm. Arimari, Schrik van Babylon tot Memphis, dwong Estrine, wenend onder het gejoel der dwazen, de muis van Krebos met haar toverstaf te beroeren. Een miljoen maal versterkt door de duivelse machine van Arimari doofde de tedere spierkracht van Estrine de zwakke vonk van de muis van Krebos.

De medicijnmannen van Babylon voerden Estrine naar de kerker in het bos van Hyrcania. De vrouwen en meisjes van Babylon kwijnden in hun bedsteden, Estrine bloeide in haar kerker.

Op zekere dag verscheen ZOROASTER, wijze uit het hof van Hystaspes, en ontmaskerde Arimari (met zijn duivelse machine) als een bedrieger des volks. ZOROASTER, leermeester van PYTHAGORAS, toonde het volk met cijfers en getallen de dwalingen verkondigd door Arimari en zijn fanatieke aanhangers.

De koning van Babylon beval de instelling van een opperste gericht onder de Grote Magi. Estrine werd vrijgesproken onder het halleluja der engelen, nadat al het bewijsmateriaal als nietig door de Grote Magi de gerechtszaal uitgeslingerd was.

Nog vele jaren fluisterden de oude wijven van Babylon lasterlijke taal en kwekten „daar gaat de heks van Krebos” als Estrine, bloeiender dan ooit langs schreed met haar toverstaf op weg naar de vrouwen van Babylon kwijnend in hun bedsteden.

Dit was een sprookje.

Het sprookje van Estrine en Krebos.

*Literatuur:* ALLEN, E. en W. V. GARDNER (1941) *Cancer Res.* **1**, 359. — BACKMAN, G. (1948) *Acta anat. (Basel)* **4**, 421. — BERN, H. A. (1960) *Science* **131**, 1039. — BONSER, G. M. (1936) *Brit. J. Path. Bact.* **42**, 1. — CHUMORRO, A. (1943) *C.R. Soc. Biol. (Paris)* **137**, 325. — CORSCADEN, J. A.

\*Deze privé geneigdheid is overigens in strijd met de bevindingen van NIEBURGS (1953) die, op grond van zijn bevinding dat patiënten met cervixcarcinoom in situ meestal juist oestrogeen-deficiëntie vertonen, grote hoeveelheden oestrogeen toediende aan dergelijke patiënten. In 5 van de 7 gevallen „no Ca cells could be found in the biopsy specimens after stilbestrol therapy”, in flagrante tegenspraak tot het geciteerde vermoeden.

(1956) *Gynaecologic cancer*. Williams & Wilkins, Baltimore. — DANOWSKI, T. S. (1962) *Clinical endocrinology*, Vol. I, bl. 344. Williams & Wilkins, Baltimore. — DODDS, E. C. (1940) *Acta Un. int. Cancr.* **5**, 99. — DUNN, C. W. (1953) *Delaware St. med. J.* **25**, 194. — DUNN, T. B. en A. W. GREEN (1963) *J. nat. Cancer Inst.* **31**, 425. — EMGE, L. A. (1953) *Obstet. and Gynec.* **1**, 511. — *Endocrine aspects of breast cancer* (1958) Onder redactie van A. R. CURRIE. E. S. Livingstone, Edinburgh. — ENGLE, E. T., C. KRAKOWER en C. D. HAGGENSEN (1945) *Cancer Res.* **5**, 858. — GARDNER, W. V. (1953) *Advanc. Cancer Res.* **1**, 173; (1959) *Cancer Res.* **19**, 170. — GARDNER, W. V., E. ALLEN, G. M. SMITH en L. C. STRONG (1938) *J. Amer. med. Ass.* **110**, 1182. — GARDNER, W. V. en E. ALLEN (1939) *Yale J. Biol. Med.* **12**, 213. — GARDNER, W. V. en S. C. PAN (1949) *Cancer Res.* **9**, 549. — GESCHICKTER, C. F. (1939) *Science* **89**, 35. — GESCHICKTER, C. F. en C. G. HARTMAN (1959) *Cancer* **12**, 767. — GOLDBERG, M. (1959) *Medical management of the menopause*. Grune & Stratton, N.Y. — HAMBLER, E. C. (1959) in: *Symposium of the effects of estrogens in the menopause*. Ayerst Lab.; (1959) *Ann. intern. Med.* **50**, 300. — HAMMOND, E. C. (1959) *Ann. intern. Med.* **50**, 300. — HENNEMAN, P. H. en S. WALLACH (1957) *Arch. intern. Med.* **100**, 715. — HERTZ, R. (1957) *Cancer Res.* **17**, 423. — *Het Hormoon* (1963) **27**, 21. — JONGE, H. DE (1963) *Medische statistiek*, deel I. 2e druk. Verhandelingen van het Ned. Inst. v. Praev. Geneeskunde, Leiden. — LACASSAGNE, A. (1932) *C.R. Acad. Sci. (Paris)* **195**, 630; (1939) *C.R. Soc. Biol. (Paris)* **130**, 591; (1955) *J. Endocr.* **13**, IX. — LARSON, J. A. (1954) *Obstet. and Gynec.* **3**, 551. — LOEB, L. (1935) *J. Amer. med. Ass.* **104**, 18. — LOEB, L., E. L. BURNS, V. SUNTZEFF en M. MOSKOP (1936) *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **35**, 320. — MORTON, D. G. (1958) *Postgrad. Med.* **23**, 389. — MÜHLBOCK, O. (1963) *Neoplasma (Bratisl.)* **10**, 387. — MÜHLBOCK, O. en L. M. BOOT (1965) *Hormonal steroids*, Vol. I, bl. 397. Acad. Press. — MUSTACCHI, P. en P. S. GORDAN (1958) in: *Breast cancer*, bl. 163. Second biennial Louisiana Cancer Conf.; onder redactie van A. SEGALOFF. C.V. Mosby Comp., St. Louis. — NIEBURGS (1953) *Obstet. and Gynec.* **2**, 213. — NOBLE, R. L., C. S. Mc EUEEN en J. B. COLLIPS (1940) *J. Can. med. Ass.* **42**, 413. — NOVAK, E. R. (1954) *J. Amer. med. Ass.* **154**, 217. — NOVAK, E. R. en D. I. MOHLER (1953) *Amer. J. Obstet. Gynec.* **65**, 7099. — NOVAK, E. R. en V. VILLA SANTA (1960) *J. Amer. med. Ass.* **174**, 1395. — PAN, S. C. en W. V. GARDNER (1948) *Cancer Res.* **8**, 337. — PFEIFFER, C. A. en E. ALLEN (1945) *Cancer Res.* **5**, 589; (1948) *Cancer Res.* **8**, 97. — RODDICK, J. W. en R. R. GREENE (1957) *Obstet. and Gynec.* **73**, 843. — ROGERS, J. (1963) *Endocrinologic and metabolic aspects of gynecology*. Saunders. — SCHMIDT, A. L. C. (1962) *Ned. T. Geneesk.* **106**, 293. — SHIMKIN, M. B. (1963) *J. Amer. med. Ass.* **183**, 358. — SHORR, E. (1940) *Bull. N.Y. Acad. Med.* **16**, 453. — SOMMER, S. C. en H. A. TELOK (1952) *Arch. Path.* **53**, 160. — STAMLER, J. (1963) in: *Atherosclerosis and its origin*. Onder redactie van M. SANDLER en G. H. BOURNE. Acad. Press. — TAKASUGI, N. en H. A. BERN (1963) *J. nat. Cancer Inst.* **33**, 855. — WAARD, F. DE (1966) *Ned. T. Geneesk.* **110**, 818. — WEST, R. A., R. E. BREVATTI en T. H. WILSON (1963) *West. J. Surg.* **71**, 110. — WILL, E., A. T. HERTIG, G. SMITH en L. C. JOHNSON (1948) *Obstet. and Gynec.* **56**, 617. — WILSON, R. A. (1962) *J. Amer. med. Ass.* **182**, 327; (1963) *J. Amer. Geriat.*

*Soc.* **11**, 347. — ZONDEK, B. (1940) *Acta Un. int. Cancr.* **5**, 178. Leiden, 26 mei 1966

J. G. DEFARES

Het geschakeerde betoog van Prof. DEFARES doet mij de volgende opmerkingen maken:

a. Ik ben de heer DEFARES dankbaar, dat hij de aandacht op het redactionele commentaar in het *Yearbook of Cancer* gevestigd heeft. Dat ik blijkbaar niet de eerste was, die de vergissing van WILSON heeft opgemerkt, vind ik niet erg.

b. De heer DEFARES doet het voorkomen, alsof WILSON een representatieve steekproef uit de normale Amerikaanse vrouwen heeft onderworpen aan behandeling met oestrogenen. Weliswaar propageert WILSON zulk een behandeling als een soort algemeen geïndiceerde substitutie voor de postmenopauze-periode, maar dit neemt niet weg, dat de door hem behandelde vrouwen patiënten zijn geweest. Helaas deelt WILSON niets mee over de aard van zijn patiëntensmateriaal.

Ik heb gesteld: „... mag men zich met MUSTACCHI en GORDAN afvragen, of het toepassen van landelijke kanker cijfers op selecte groepen, zoals bv. die van vrouwen met osteoporose, wel juist is”. De aandachtige lezer zal zien, dat ik met die zinsnede een stap doe van WILSONS artikel naar het algemene epidemiologische probleem over de wetenschappelijke waarde van morbiditeitsstudies bij aan selectie onderhevige populaties.

c. In zijn literatuurbespreking (waarbij tussen haakjes geen onderscheid wordt gemaakt tussen de uitspraken van wijlen EMIL NOVAK en die van zijn zoon E. R. NOVAK) staat de Heer DEFARES even stil bij de statistiek van EMGE (1953) over het mogelijke verband tussen oestrogeenproducerende ovariumtumoren en endometriumcarcinoom. EMGE toonde inderdaad aan, dat de buitengewoon sterke associatie tussen deze tumoren, tot op dat moment in de literatuur beschreven, door selectie was geflatteerd, maar zijn eigen statistiek leverde een associatiefrequentie op, die — in tegenstelling tot wat de Heer DEFARES stelt — vele malen hoger is dan men op grond van het toeval mag verwachten. EMGE was in correspondentie, met ondergetekende in 1957 gevoerd, dan ook beslist niet zo categorisch ontkennend over het bewuste verband als de Heer DEFARES doet vermoeden.

d. Uit de gegevens van EMGE mag men wel opmaken, dat — indien continue oestrogene stimulering de kans op het ontstaan van sommige carcinomen zou verhogen — de oestrogeenproducerende ovariumtumoren als een betrekkelijk zeldzame oorzaak van endometriumcarcinoom moeten worden beschouwd. Er zou dan bij de endogene oorzaken ook aan andere continue oestrogeenbronnen, met name aan de bijnieren kunnen worden gedacht. De ter zake geïnteresseerde lezer zij in dit verband naar een caput selectum in dit *Tijdschrift* (DE WAARD 1964) verwezen.

Rest mij te zeggen, dat de daar ontwikkelde voorstelling van zaken momenteel aan epidemiologisch onderzoek wordt getoetst; de resultaten zullen pas over enkele jaren beschikbaar zijn, maar wij zullen bij de openbaarmaking daarvan geen sprookjes vertellen.

Literatuur: EMGE, L. A. (1953) *Obstet and Gynec.* **1**, 511. — WAARD, F. DE (1964) *Ned. T. Geneesk.* **108**, 592.

Utrecht, 22 juni 1966

F. DE WAARD